

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 05017369
PUBLICATION DATE : 26-01-93

APPLICATION DATE : 09-07-91
APPLICATION NUMBER : 03193630

APPLICANT : TERUMO CORP;

INVENTOR : HASHIMOTO CHIKAO;

INT.CL. : A61K 37/54 A61K 49/04

TITLE : THROMBOEMBOLIC AGENT

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a thromboembolic agent consisting of an aqueous suspension containing thrombin, heavy metal and polyethylene glycol and useful for treatment for aneurysm, vascular malformation, hemostasis and tumor.

CONSTITUTION: The objective thromboembolic agent consisting of an aqueous suspension containing thrombin, heavy metal (e.g. gold, silver, thorium, etc.) and polyethylene glycol (preferably having 10000-100000 molecular weight). The agent is prepared by e.g. boiling 0.01-50% tetrachloroauric (III) acid, adding 0.1-5.0% citric acid thereto, quickly mixing these ingredients and cooling the mixture to ambient temperature, adding 0.1-10% polyethylene glycol (PEG) thereto, controlling pH of the mixture to 5.9 by acetic acid to prepare gold colloid, adding thrombin and PEG to the gold colloid, centrifuging the mixture, re-floating the resultant precipitate in phosphoric acid buffer solution (having pH7.2) and adding thrombin thereto.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

発行国】

日本国特許庁（J P）

公報種別】 (19)日本国特許庁（J P）

(12) 公 開 特 許 公 報（A）

(11)特許出願公開番号

特開平5-17369

(43)公開日 平成5年(1993)1月26日

公開特許公報（A）

(51)Int.Cl.⁵

A 6 1 K 37/54
49/04

識別記号

A B N

庁内整理番号

8314-4C

F 8415-4C

F I

技術表示箇所

公開番号】

特開平5-17369

審査請求 未請求 請求項の数1(全 3 頁)

(21)出願番号

特願平3-193630

公開日】

(22)出願日

平成3年(1991)7月9日

平成5年(1993)1月26日

発明の名称】

管塞栓剤

(71)出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72)発明者 江寄 祐造

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 石山 晴生

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 沢本 二郎

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血管塞栓剤

国際特許分類第5版】

(57)【要約】

【構成】 トロンビン、重金属およびポリエチレングリ

A61K 37/54コロールを含有する水性懸濁液からなる血管塞栓剤。

【効果】 炎症性のない血栓が得られ、さらに血栓が器

49/0質化され血液接触面に内皮細胞により被覆されるので長

期的な安定性が保証される。さらに、造影剤としての重

審査請求】金属を含むので、X線でモニターしながらカテーテルを

挿入することができ、動脈瘤、動静脈奇形などの血管障

請求項の数 害の適確な治療が行なわれうる。

全頁数】3

出願番号】

特願平3-193630

出願日】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 トロンビン、重金属およびポリエチレングリコールを含有する水性懸濁液からなる血管塞栓剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は血管塞栓剤に関するものである。本発明の血管塞栓剤は造影性を有し、動脈瘤、動静脈奇形(AVM)などの血管障害の治療に好適に使用される。

【0002】

【従来の技術】手術侵襲を加えず、血管カテーテルを応用して血管障害治療を行う血管内外科治療が行われている。

【0003】例えば、脳血管障害治療においては、微小なカテーテルを超選択的に脳動脈患部に留置し、該カテーテルにより導入される塞栓物質により異常血流を遮断して血管の修復を行うもので、脳動脈瘤、動静脈奇形などの治療を目的としている。脳動脈瘤は、成人100人に1人が動脈血管内に有する瘤であり、直径約1mmから約20mmのものまで広い形状分布を持ち、発生部位も脳動脈の多枝に渡っている。このうち約30%は破裂せずに経過するが、約70%は破裂をきたし、クモ膜下出血を起こすといわれている。動静脈奇形は、最も多く、またよく知られた脳血管奇形であり、蛇行、拡張した流入および流出血管とそのあいだの動静脈吻合を有する血管の集積からなっている。

【0004】塞栓術は、このような脳動脈患部を塞栓物質で閉塞し、病変部の血流を止めて患部を固化し、治療するもので、必要な場合はさらに固化した患部の摘出を行う。

【0005】脳血管は、他の部分とくらべ、外弾性膜を欠き、血管壁が薄いので、血流の側圧に対して抵抗が弱く、また、頭蓋内で血管は複雑に走行し、分岐部などにかかる応力によって障害が生じやすい。

【0006】このため、種々の塞栓材が研究されている。

【0007】従来、血管閉塞用の液体として、シアノアクリレート系の材料が多く用いられてきた(J. Biomed. Mater. Res., 17, 167-177 (1983) M. C. Harpers他)。

【0008】また最近では、エチレン-ビニルアルコール共重合体(エバル[®])のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を閉塞用の材料として用い、血液中でDMSOを拡散させ、エバル[®]を析出させて血管を閉塞することが提案されている(メディカルトリビューン、1989年10月26日、46~47頁)。

【0009】一方、カテーテルを用いて、動脈瘤内部で切り離し可能なバルーンをふくらませて動脈瘤を塞ぎ、バルーンを動脈瘤内に留置する方法もとられている(Journal of Neurosurgery, 4

1, 125-145 (1974), F. A. Serbinenko)。

【0010】ほかにも従来から用いられているものとして、ポリビニルアルコール(PVA)スポンジ、金属コイル、アルコールおよび縫糸などが治療目的に応じて利用されてきた。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】シアノアクリレート系の従来の塞栓剤では、血管中で急速に固化重合するため、塞栓物質の注入が難しく、注入終了と同時にカテーテルをシースの外まで一気に抜去しなければならず、取り扱いが困難であり、閉塞状況が不十分でも再注入できない。また、生体への刺激も大きいという問題があった。

【0012】エバルをDMSO溶媒にとかして用いる系は、動脈瘤内部に析出したエバルの中心部に、いつまでも溶媒が残存したり、血管中で析出した物質は、血液の乱流によって微小な小片が飛散しやすく、また、動脈瘤出口から血管中にはみ出した部分は、分岐部の流れにそって付着するという問題がある。

【0013】また、溶媒のDMSOは、化学物質であるため、臨床応用が限定される場合もあり(第11回日本バイオマテリアル学会大会予稿集(1989)68, II-22 岩田博夫ほか)、さらに樹脂製の機器に障害を与えるなど、望ましい溶媒ではない。

【0014】また、バルーンを用いる場合では、バルーンと瘤内部との反応が弱いので、瘤内部空腔が充分埋まらないで、わずかでも内腔が残った場合再発の危険性が高い。できるだけバルーンを多く埋めようとするとも動脈瘤の形を変えることになり、動脈瘤破裂の危険がある。また、バルーンをカテーテルから切り離すときに引っ張る力をかけねばならないという問題がある。

【0015】その他、PVAなどの材料を用いる場合も、カテーテルを用いて血管内に注入するさいに抵抗が生じたりするなど、治療上問題点が多い。

【0016】本発明の目的は、従来技術における問題点を解決し、カテーテル先端において、固まりがある程度の硬さと弾力性をもち、片端からちぎれて飛び散ったり、血流にふり回されて不必要な個所に移動せず、動脈瘤壁に付着して、瘤の形をかえずに内腔を埋め、しかもカテーテルの抜去が容易である血管塞栓剤を提供することにある。

【0017】また、本発明の血管塞栓剤とは、上記動脈瘤における塞栓物質に限らず、動静脈奇形などの血管奇形、動静脈瘤、止血、腫瘍の治療などにおいても好適な塞栓剤を提供するものである。

【0018】

【課題を解決するための手段】本発明は、トロンビン、重金属およびポリエチレングリコールを含有する水性懸濁液からなる血管塞栓剤である。

【0019】本発明で用いられる重金属はX線造影能を有するものであり、金、銀、ビスマス、トリウムなどの重金属が好適である。ポリエチレングリコールは重金属のコロイドを安定化するためのものであり、分子量1万～10万程度のものが好ましい。

【0020】本発明の血管塞栓剤は、0.01～50% (w/v) の重金属（例えば、四塩化第二金酸 $\text{H}(\text{AuCl}_4) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ）を煮沸し、0.1～5.0%クエン酸塩を加えて急速に混合し、室温にまで冷却した後ポリエチレングリコール（PEG）0.1～10%を加え、酢酸でpH5.9に調節し、金コロイドを調製し、これにトロンビンおよびPEGを加え、遠心分離し、生成した沈渣をPEGを含むリン酸緩衝液（PBS）（pH7.2）に再浮遊させ、トロンビンを加えることによって調製される。

【0021】本発明の血管塞栓剤はカテーテルを通して患部に注入され、その場合、注入溶液における各成分の濃度は、トロンビン0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、重金属0.01～50%、ポリエチレングリコール0.1～10%が適当である。使用されるカテーテルの直径は極めて小さい（1～3Fr, Fr=1/3mm）ので、血管塞栓剤の粘度はできるだけ低粘度であることが好ましい。また、トロンビン活性は強酸では失活するので、中性附近が望ましい。

【0022】

【作用効果】本発明の血管塞栓剤は、トロンビンにより血液を凝固させて血管を閉塞するものであり、血栓は患者自身の血液に由来するのであるから炎症性がなく、さらには器質化され、瘤ネック部分の血液接触面は内皮細胞により被覆され、長期的な安定性が保証される。さらに、本発明の血管塞栓剤は造影剤を含むので、X線でモニターしながら適確にカテーテル挿入を行うことができ、有効な治療が可能である。

【0023】

【実施例】以下、実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

【0024】0.01%四塩化第二金酸 $\text{H}(\text{AuCl}_4) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ （メルク社）100mlを煮沸し、1%クエン酸ナトリウム4mlを急速に混合する。5分間加熱し、還元させ、室温まで冷やした後、3ml当たり5滴の1%ポリエチレングリコール（PEG）（分子量20,000）を加え、0.1M酢酸でpHを5.9に調節し金コロイド液を得た。

【0025】上記コロイド金液50mlに100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5mlのトロンビン液を加え、2～3分後に1%PEG液を1ml加え、60,000 $\times g$ 、1時間、4℃で遠心し、沈渣を0.2 mg/ml のPEGを含むリン酸緩衝溶液（PBS）pH7.2の1.5mlに再浮遊させ造影性を有するトロンビン溶液を得た。

【0026】〔試験例〕家兎に全身麻酔を施し、右頸動脈に切開を入れ左頸動脈を吻合した。さらに左頸静脈の一片を動脈分枝部に移植し、動脈瘤モデル動物を作製した。

【0027】3Frのカテーテル（テルモ社製）を供試動物の大腿動脈から挿入し、右頸部、動脈瘤付近まで到達させた。X線モニターで瘤内にカテーテルが入っているのを確認した後、前記トロンビン溶液を0.6ml入れた。カテーテルを大動脈付近まで挿入した状態で、2時間経過した後再びangiographyした所瘤内部は完全に造影されなかった。

【0028】1ヶ月生存させた後頸部を開創し、瘤拡張について観察したところ、瘤の拡張は認められなかった。また、サンプリングし、一般病理標本作製方法に準じ標本作製し観察したところ瘤内部は器質化された血栓が認められ炎症性はほとんど認められず、良好な治癒過程が観察された。

フロントページの続き

(72)発明者 橋本 周郎

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
テルモ株式会社内